

Hierro y ácido fólico

Dra Josefina Tarigo

Departamento de Farmacología y Terapéutica



Generalidades

- La alimentación durante el embarazo es uno de los factores extrínsecos que tiene mayor influencia sobre el crecimiento y desarrollo fetal.
- Desde el punto de vista nutritivo, el feto depende totalmente de la madre ya que todos los nutrientes los recibe a través de la placenta.
- Distintos déficits nutricionales pueden provocar el aumento en la tasa de infertilidad, aborto, muerte perinatal, retraso de crecimiento intrauterino (CIR) o aumento de defectos del tubo neural (DTN).



ACIDO FÓLICO

- ▶ Los folatos intervienen en procesos básicos como la síntesis proteica y del ADN.
- ▶ Son nutrientes esenciales, que el cuerpo humano no puede sintetizar, y por tanto tiene que incorporarlos a través de la dieta.
- ▶ Las células son muy susceptibles al déficit de folatos en periodos de gran actividad metabólica, como es el de la embriogénesis

ACIDO FÓLICO

- ▶ Los DTN son la anomalía congénita más frecuente tras las cardiopatías congénitas.
- ▶ Se producen por un fallo en la fusión del tubo neural durante la embriogénesis precoz, (entre los días 21 y 27).
- ▶ Amplio abanico de expresión:
 - ▶ en el cerebro, anencefalia y encefalocele (malformaciones incompatibles con la vida)
 - ▶ en la columna vertebral, síndrome de espina bífida, conjunto de defectos que van desde la hendidura aislada de la columna vertebral, al meningocele y mielomeningocele.
- ▶ En el 90% de los casos aparecen como malformaciones aisladas y en el 10% restante formando parte de un síndrome. La tasa de recurrencia se estima en un 2-10%.



ACIDO FÓLICO.

Perfil farmacológico.

- Se absorbe bien por vía oral, metilándose a nivel de intestino delgado proximal en el momento de su absorción a su forma metabólicamente activa.
- Presenta metabolización hepática y es eliminado a nivel renal.
- No suele ser tóxico, incluso a dosis elevadas (15mg/día), pudiendo presentar reacciones de hipersensibilidad.
- Otros usos: déficit de folato, profilaxis de toxicidad por metotrexate, suplementación nutricional.

ACIDO FÓLICO

- ▶ Smithells y cols en 1976 describen la asociación entre déficit de vitaminas y DTN en dietas pobres, sobre todo, en ingesta de verduras y fruta fresca.
- ▶ Lawrence y cols: Gestantes con suplemento de 400 µg/día de ácido fólico baja la incidencia de DTN.
- ▶ Ensayo clave: Gestantes de alto riesgo con un hijo previo afectado de DTN; suplemento con 4 mg de ácido fólico disminuía la recurrencia del defecto en un 72%. Los niveles debían estar elevados durante el período de la concepción y hasta 30 días posteriores, que es cuando finaliza el cierre del tubo neural

ACIDO FÓLICO

- Más estudios: Efecto protector de suplementación con 0,4 mg de ácido fólico en poblaciones de alta o de baja prevalencia
- Disminuye la tasa de labio leporino y las cardiopatías congénitas.
- Aunque hubo estudios que indicaban aumento en la tasa de embarazos múltiples y abortos espontáneos, última revisión Cochrane (2011) muestra un ligero aumento del riesgo para gestación múltiple pero no diferencias en la incidencia de abortos espontáneos.
- El déficit de ácido fólico se asocia a niveles elevados de homocisteína en sangre, aminoácido no esencial con efectos teratógenos. Podría ser el mecanismo de acción en DTN.
- Relacionado con vasculopatía placentaria, origen de *aborto espontáneo, el desprendimiento prematuro de placenta y preeclampsia.*

ACIDO FÓLICO

- ▶ En población general, parece disminuir incidencia de cáncer de colon y mama; la suplementación en el embarazo reduce un 60% el riesgo de leucemia linfoblástica aguda infantil.
- ▶ Riesgos de niveles elevados de ácido fólico:
 - ▶ posibilidad de que enmascare una anemia perniciosa (poco probable con las dosis habituales de suplementación. ya que el nivel de seguridad está en 1 mg/día. Además se aconseja tomarlo junto con vitamina B12)
- ▶ Ácido folínico y el levofolinato no aportan ninguna ventaja frente al ácido fólico, por lo que no se justifica su uso por el aumento del coste.

ACIDO FÓLICO

- ▶ European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) analiza recomendaciones oficiales de 17 países. En Inglaterra el 45% de las mujeres realiza la prevención preconcepcionalmente, frente al 4,5% en España, donde no hay ninguna campaña informativa. En nuestro medio no se conocen datos poblacionales si bien se sabe que es bajo.
- ▶ Otra medida de acción es la fortificación de determinados alimentos con ácido fólico, alcanzando niveles similares que con los comprimidos de a.fólico.

ACIDO FÓLICO

- ▶ Las principales conclusiones del Eurocat son:
 - ▶ Existe evidencia de que la mayoría de los DTN son evitables con un aumento en la ingesta de folatos, y probablemente el beneficio también alcance a otras anomalías congénitas.
 - ▶ Es importante el desarrollo de programas informativos y educativos para la población.
 - ▶ Se debe aumentar la ingesta diaria de folatos en la dieta y suplementarla con ácido fólico antes de la concepción.
 - ▶ Se deberían introducir alimentos reforzados con ácido fólico, debidamente identificados y dirigidos a la población diana.

ACIDO FÓLICO

Recomendaciones. MSP 2014

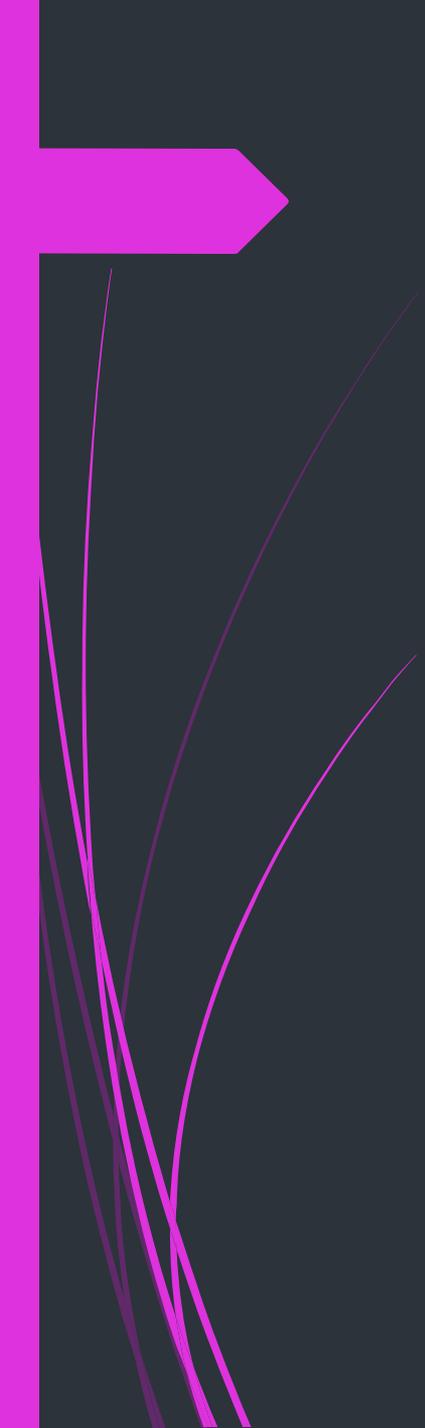
- ▶ Pacientes sin antecedentes o factores de riesgo: 0,4 a 1 mg/día desde la consulta preconcepcional hasta las 12-14 sem.
- ▶ Pacientes con antecedentes o factores de riesgo: 4mg durante todo el embarazo.

HIERRO

- ▶ En la gestación la mayoría de las mujeres presentan cambios hematológicos secundarios a deficiencia de hierro.
- ▶ La anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más frecuente entre las embarazadas.
- ▶ Disminuyen los niveles de hemoglobina y hierro sérico, y la capacidad total de transporte de hierro aumenta.
- ▶ En países en vías de desarrollo, es un problema de salud crítico porque a los trastornos nutritivos se suman otras afecciones (paludismo, helmintiasis...)
- ▶ En los países desarrollados, durante el 2º y 3º trimestre se produce un balance negativo de hierro, no compensable con dieta, ni mejorando la biodisponibilidad, ni con el aumento de la absorción propio de la gestación, siendo necesario suplementar con hierro.

HIERRO

- ▶ Anemia en el embarazo
 - ▶ Hb es menor de 11.0 g/dL durante el primer y tercer trimestre o menor de 10.5 g/dL durante el segundo trimestre.
 - ▶ La ferritina sérica baja incluso en mujeres con suplementos de hierro; $< 12 \mu\text{g/L}$, indica agotamiento de las reservas de hierro.
- ▶ Niveles de Hb menores de 9.5 g/dL antes o durante el segundo trimestre, o inferiores a 11.0 g/dL cerca del término se asocian con bajo peso al nacer, prematuridad y al aumento de la mortalidad perinatal, sobre todo cuando son inferiores a 8.5-9.5 g/dL.
- ▶ Además, el déficit de hierro perjudica el rendimiento cognitivo y el desarrollo físico de los recién nacidos.
- ▶ Niveles de Hb $> 13.5 \text{ g/L}$ se asocian a hemoconcentración e hiperviscosidad sanguínea, con disminución de la perfusión placentaria, preeclampsia, eclampsia y crecimiento intrauterino retardado (CIR).

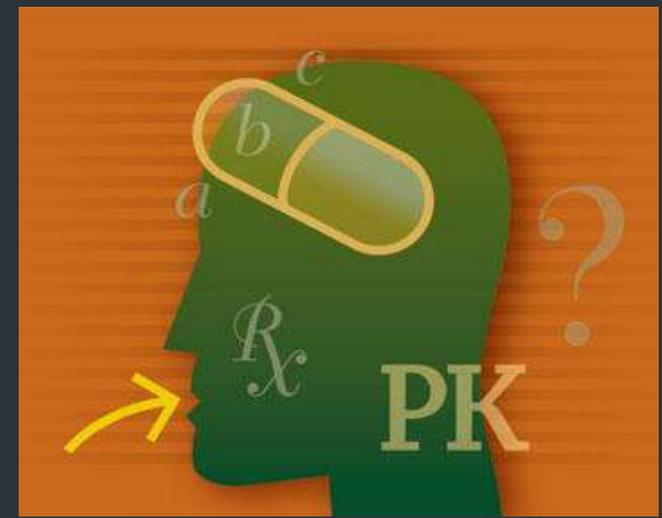
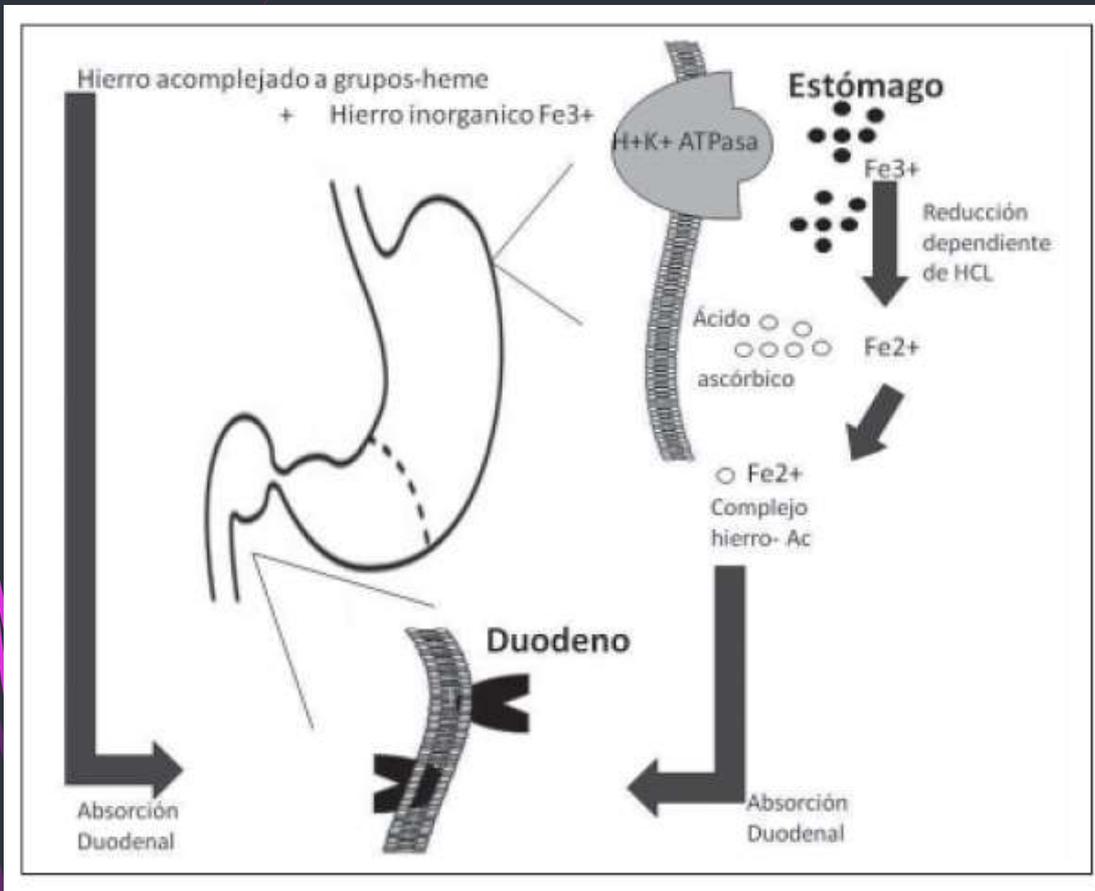


HIERRO

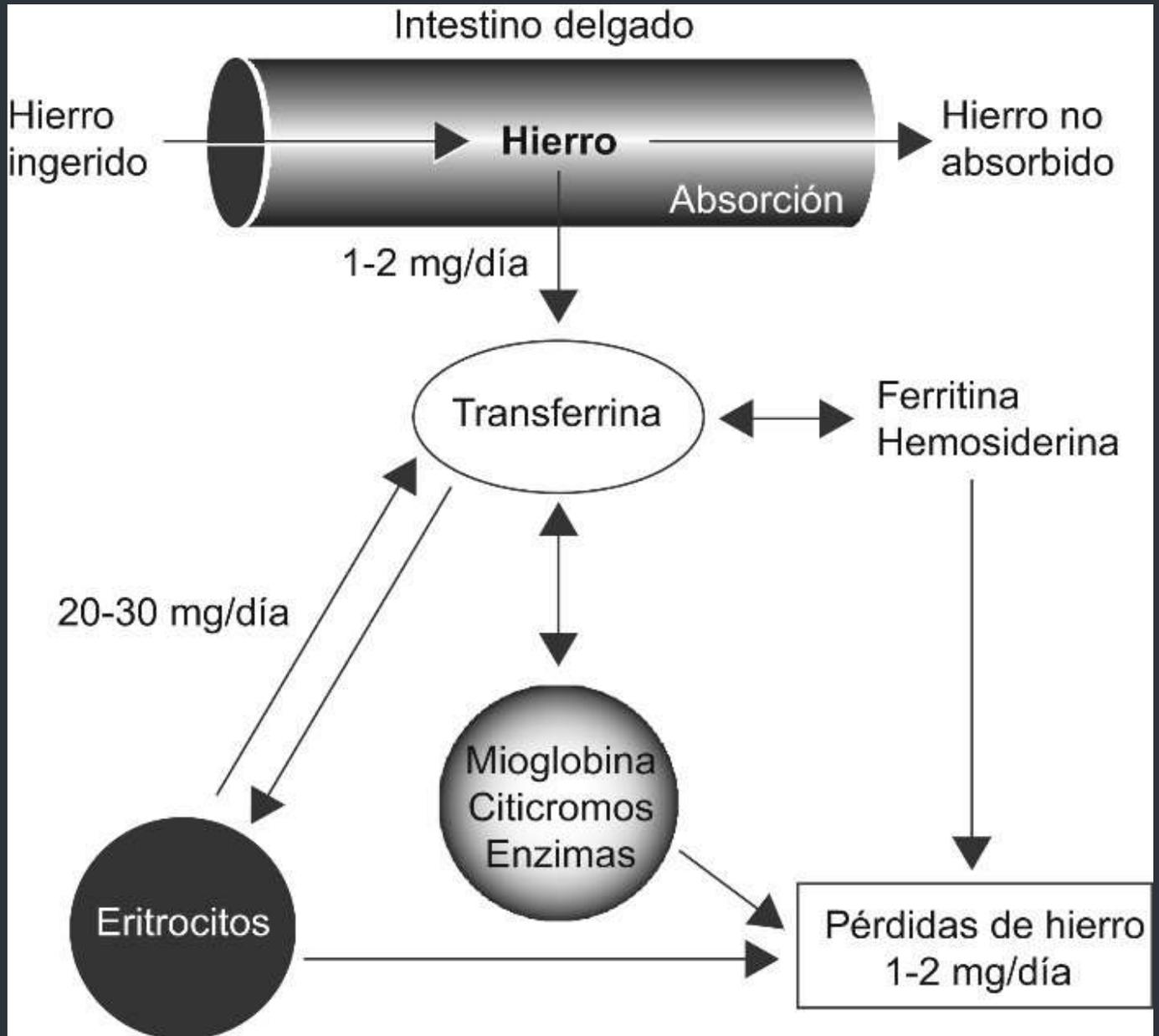
Perfil farmacológico.

Farmacocinética

Absorción



Extraído de: Serrano C., Villagrán A., Harris P. *Helicobacter pylori*: a non traditional cause of iron deficiency and anemia Rev Chil Pediatr 2012; 83 (1): 13-23



Preparados farmacéuticos vía oral:

- ▶ **La biodisponibilidad** varía con los alimentos.
- ▶ La **dosis eficaz** depende del **contenido de hierro elemental**.
- ▶ Las **sales ferrosas** se absorben 3 veces mejor que las **féricas**.
- ▶ Las variaciones en el **tipo de sal ferrosa** que se utilice influyen poco en la Bd (las sales de sulfato, fumarato, succinato, gluconato y otros se absorben de forma silmilar).
- ▶ El **hierro férrico polimaltosado** presenta buena Bd y poca interacción con las comidas.
- ▶ **Hierro bis glicinato ferroso**: protege de inhibidores dietéticos. Puede disminuir su absorción con algunos alimentos. Elevado potencial Redox.

Presentaciones disponibles en Uruguay

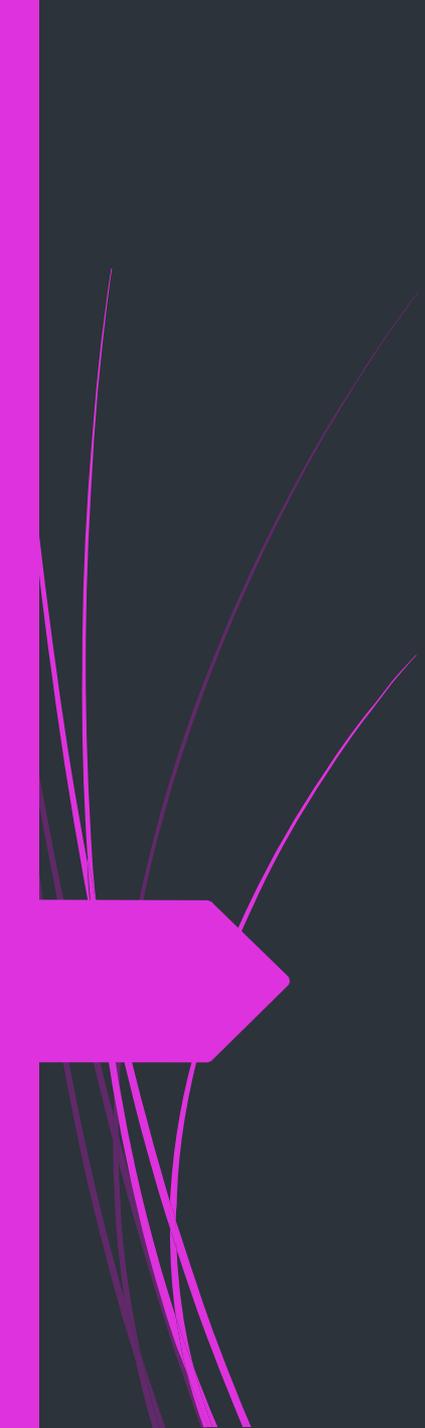
Hierro	Marca	Concentración del complejo-sal de hierro (mg/ml-comp)	Cantidad hierro elemental (mg)/ ml-comp
GOTAS	Ferrosterol gotas [®]		
Sulfato ferroso	Ferro C gotas [®]	125 mg/ml	25 mg
	Ibofer gotas [®]		
Hierro glicinato	Cheltin [®]	30 mg/ml	6 mg
Hierro polimaltosa	Maltofer gotas [®]	178.6 mg/ml	50 mg
COMPRIMIDOS			
Hierro glicinato	Cheltin [®]	150 mg	30mg
Hierro polimaltosa	Maltofer [®]	100 mg	30 mg
Sulfato ferroso-vit C	Ferro C [®]	300 mg	60 mg

Efectos adversos:

- Náuseas, vómitos, dolor epigástrico: Dosis-dependientes.
- Diarrea y estreñimiento: no dependen de la dosis
(cambio de la flora intestinal)
- Tinción transitoria de los dientes.

Interacciones:

- El hierro inhibe la absorción de tetraciclinas, sulfonamidas y trimetoprim.
- Los antiácidos y el calcio disminuyen la absorción de hierro.



¿Hay diferencias
entre los distintos
preparados vía oral?

Eficacia

Artículo original



Hidró
ferros
estudi
Iron po

	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
HFBM	10,1 ± 0,9	10,5 ± 0,7	10,9 ± 0,8	11,4 ± 0,7
SF	9,9 ± 1,5	11,7 ± 1,2	11,8 ± 1,0	12,4 ± 1,0

Los niveles de hemoglobina fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HFBM durante todo el tratamiento: (a)p= 0,004; (b)p= 0,050; (c)p= 0,007.

TABLE I THERAPEUTIC EFFICACY OF IRON POLYMALTOSE COMPLEX (IPC) AND FERROUS SULFATE (FS)

Therapeutic efficacy	Group A IPC (n=53)	Group B (FS) (n=53)
Hb at enrolment (g/dL)	8.46±0.73	8.53±0.84
Hb at followup (g/dL)	8.67±0.73	9.44±0.67
P value	>0.05	<0.01
Residual complaints [(n(%))]	16 (30.8%)	2 (3.8%)
Side effect [(n(%))]	4 (7.6%)	9 (17.0%)
Increase in Hb [(n(%))]	38 (71.7%)	52 (98.1%)

ATION

e Complex
a in Children

S PATEL

College and Associated Hi

Ascenso más rápido de Hb

EVALUACION COMPARA
RRO POLIMALTOSATO I
TES
COMPARATIVE EVALUATIO
FERROUS SULPHATE FOR

Dr. Amaral, Diego *; Dra. (Tabla 1. Valores medios de laboratorio de lactantes con anemia ferropénica antes y después de 90 días

	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Sulfato	Polimalto-sato	Sulfato	Polimalto-sato
Hemoglobina (g/dl)	10,26	10,09	11,14	11,26
Ferremia (ug/dl)	44,1	40,6	72,7	77,6
TIBC (ug/dl)	308,2	331,3	285,7	295,03
SAT (%)	15	12,9	22,4	24,9
Ferritina (ng/ml)	13,8	12,6	36,1	29,06

Donato H. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):491-497

Amaral D. et al. Evaluacion comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferroénica en lactantes Revista de la Faclultad de Ciencias Médicas 2012; 69(2):97-101.

Tolerabilidad

Mayor «aceptabilidad»



Hindawi Publishing Corporation
International Journal of Pediatrics
Volume 2011, Article ID 524520
doi:10.1155/2011/524520

TABLE 3: Adverse events in pediatric patients with iron deficiency anemia receiving oral iron therapy with iron hydroxide polymaltose complex (IPC) or ferrous sulfate, *n* (%).

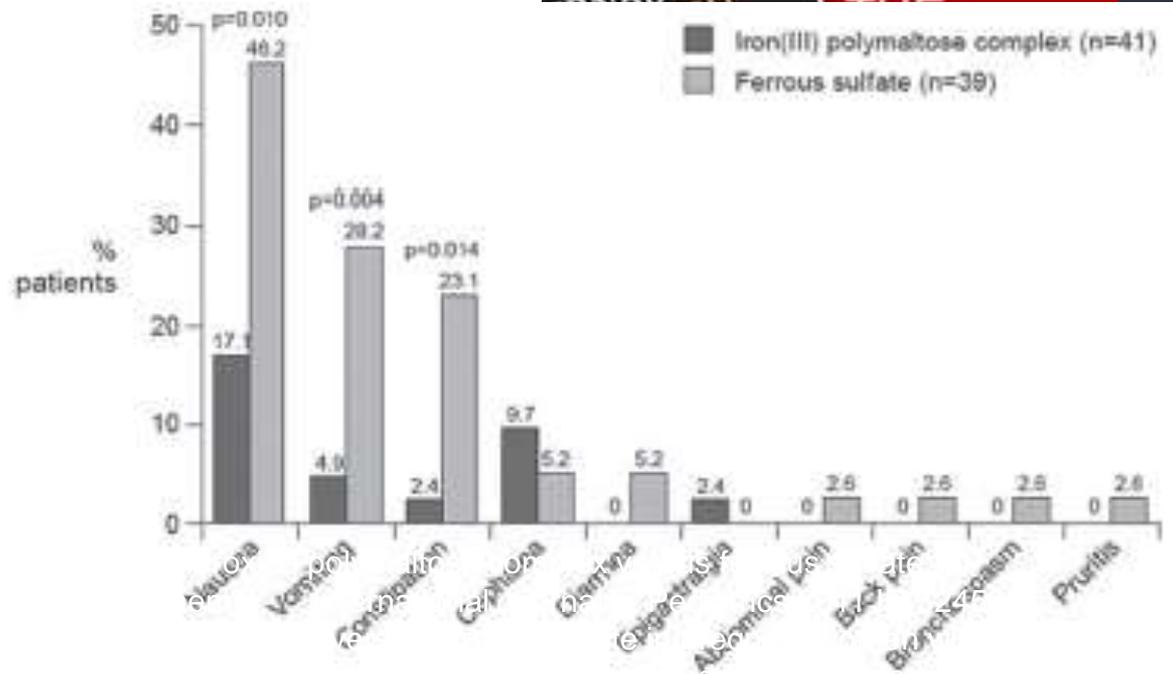
Clinical Study	IPC (<i>n</i> = 52)	Ferrous sulfate (<i>n</i> = 51)	<i>P</i> value
Efficacy, Tol			
Polymaltos			
in Pediatric			
Beril Yasa			
Nausea or abdominal pain	9 (17.3)	9 (17.6)	—
Constipation	4 (7.6)	4 (7.8)	—
Nausea or abdominal pain plus constipation	1 (1.9)	13 (25.4)	—
Total	14 (26.9)	26 (50.9)	0.012

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; 24(11): 1347–1352
Copyright © 2011 Informa UK, Ltd.
ISSN 1476-7058 print/ISSN 1476-4954 online
DOI: 10.3109/14767058.2011.599080

Efficacy and safety of oral iron sulfate in pregnant women w randomized, controlled stud

Ricardo Ortiz¹, Jorge Eduardo Toblli², Juan C Eugenia Macagno² & Christian Breyman⁴

Yasa B. et al. Efficacy, tolerability, and accept Randomized Trial in pediatric patients with iron Ortiz R. et al. Efficacy and safety of oral iron(deficiency anemia: a multicenter, randomized, 24(11)



Prescripción



Ejemplo:

Niños: dosis 15 mg

-Sulfato ferroso 12 a 18 gotas

-Glicinato 50 gotas

-Polimaltosa 6 gotas



Embarazadas:

► Antes de las 14 semanas:

-hierro/ácido fólico

► Luego de 14 semanas:

-Hierro (1 comprimido de glicinato, polimalosa o sulfato ferroso/vit c)



HIERRO

- ▶ En la mayoría de los estudios revisados, la suplementación de hierro, con o sin á. fólico, aumenta Hb a término, aunque no ha demostrado que esto se traduzca en mejores resultados perinatales.
- ▶ Las recomendaciones internacionales actuales suelen utilizar dosis diarias de hierro. Se han probado regímenes menos frecuentes (semanales, dos veces por semana) basándose en dos aspectos:
 - ▶ la administración diaria reduce la absorción a largo plazo y tiende a aumentar la gravedad y la frecuencia de efectos secundarios
 - ▶ El recambio de la mucosa se da cada 5-6 días, con lo que podría mejorar capacidad de absorción y disminuir los efectos secundarios.



HIERRO

- ▶ En una revisión Cochrane para evaluar el valor de la administración diaria o intermitente de hierro, sólo o con ácido fólico, no se obtuvieron datos suficientes para determinar si mejora la salud materna y el resultado perinatal.
- ▶ CDC recomienda la suplementación universal con hierro para cumplir los requerimientos del embarazo, excepto en ciertas enfermedades genéticas como hemocromatosis (nivel de evidencia III).



HIERRO

Recomendaciones en general

- ▶ Mujeres sin antecedentes de riesgo de ferropenia, que se presume o constaten reservas adecuadas, se recomiendan suplementos de dosis bajas de hierro oral en la segunda mitad del embarazo.
- ▶ Mujeres con déficit previo: Su administración debe iniciarse cuanto antes; muchas veces la intolerancia a los suplementos se acentúa en el primer trimestre.



Hierro

Recomendaciones en general

- ▶ La dosis recomendada de hierro elemental al día durante el embarazo (30 mg), se encuentra en 150 mg de sulfato ferroso, o 300 mg de gluconato ferroso.
- ▶ Es preferible tomarlo en ayunas o entre comidas para favorecer su absorción y no deberían tomarse con té, leche o café.
- ▶ El carbonato de calcio y el óxido de magnesio inhiben la absorción del Fe; la vitamina C la favorece.

HIERRO

Recomendaciones MSP 2014

- ▶ Sin anemia ($Hb > 11$ g/dl): Comenzar la administración de suplementos de hierro, a todas las embarazadas, desde su primer control con 30 mg de hierro elemental en días alternos. Suministrar este hierro lejos de las comidas y si hay intolerancia, en la noche antes de ir a dormir. La suplementación debe durar durante todo el embarazo.
- ▶ Anemia ($Hb < 11$ g/dl o $Hto < 33\%$) Indicar 60 mg de hierro elemental diario hasta la normalización de la hemoglobina. Controlar la respuesta al tratamiento realizando nuevamente hemograma al mes de iniciado el tratamiento.

Entonces: Para la prevención de la ferropenia en niños y embarazadas:

- Existen tratamientos no farmacológicos y farmacológicos **eficaces**.
- Existen alternativas medicamentosas frente a las dificultades en la **«tolerabilidad»**.
- Existen **recomendaciones** nacionales .

¿Por que persiste el problema?